BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

10/069054

REC'D 17 OCT 2000
WIPO PCT

EP 00/07664

4

Bescheinigung

Die Merck Patent GmbH in Darmstadt/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Piperidinalkohole"

am 21. August 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 D und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 23. Mai 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

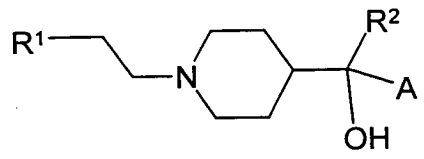
Ebert

enzeichen: 199 39 756.2

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Piperidinalkohole

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

R^1, R^2	jeweils unabhängig voneinander Aryl oder Het
Aryl	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach A, OA oder OH substituiertes Phenyl,
Het	ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder e dreifach durch Hal, CN, A, OA oder OH substi ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, w zwei oder drei gleiche oder verschiedene Hete Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,
A	Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
Hal	F, Cl, Br oder I,

bedeuten,
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solva

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindung wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I u logisch unbedenklichen Salze und Solvate bei guter Verträ wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, da sie das Zentralnervensystem besitzen. Die Verbindungen weis Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren auf, weiterhin zeigen sie 5-H antagonistische Eigenschaften.

Andere Verbindungen, die ebenfalls 5-HT_{2A}-antagonistisch zeigen, sind beispielweise in der EP 0320983 oder in der W

induzierten Konzentrationskurve zu höheren 5-HT Konzentr
Maß für die 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaft ir

Die 5-HT_{2A}-antagonistische Eigenschaft kann in vivo analog
al., Psychopharmacology, 1996, 128: 198-205, bestimmt we

Serotonin-2 (5-HT_2)-Agonisten wie 1-(2,5-Dimethoxy-4-iodpl
aminopropan (DOI) induzieren in verschiedenen Tieren wie
oder Ratten, stereotype Verhaltensmuster wie z.B. Kopfzuck
Ohrkratzen (N.A. Darmani et al., Pharmacol. Biochem. Beha
901-906; N.A. Darmani et al., Pharmacol. Biochem. Behav.
99; N.A. Darmani et al., Pharmacol. Biochem. Behav. 1994,
D.L. Willins und H.Y. Meltzer, J. Pharmacol. Exp.Ther., 199
706). Die Antwort des Kopfzuckens wird durch 5-HT_{2A} Antag
selektiv verhindert, hingegen ist das Ohrkratzen empfindlich
Antagonisten (N.A. Darmani et al., Pharmacol. Biochem. Be
95-99; N.A. Darmani und C.F. Gerdes, Pharmacol. Biochem
50: 545-550; D.L. Willins und H.Y. Meltzer, J. Pharmacol. E
282: 699-706).

Das DOI-induzierte Kopfzucken in Mäusen wird benutzt, um
mit 5-HT_{2A} antagonistischen Eigenschaften zu testen. Die T
wird männlichen Mäusen oral verabreicht. 30 Minuten späte
3 mg/kg DOI intraperitoneal appliziert. Die Tiere werden 15
beobachtet und die Zahl der Kopfzuckungen notiert. Eine Q
des in vivo antagonistischen Effekts der Testverbindungen e
durch Vergleich mit der Zahl der Kopfzuckungen aus solche
suchungen, bei denen die Tiere nur DOI-behandelt waren.

Überraschenderweise weisen die erfindungsgemäßen Verbi
Vergleich zum Stand der Technik eine verbesserte Unterdü
ausgelösten Verhaltensweise bei oraler Applikation auf. Die
logischen Testdaten sind in Beispiel A2 in Tabelle B zusam
Vergleich ist die Verbindung (+)-α-(2,3-Dimethoxyphenyl)-1-
fluorophenyl)-ethyl]-4-piperidinmethanol, die aus der EP 05
ist, mit aufgeführt.

anderen Wirkstoffen in der Behandlung der Schizophrenie e
werden. Als andere Wirkstoffe kommen die in der WO 99/11
13, Zeile 20-26 genannten Verbindungen in Frage.

Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung we
mittelwirkstoffe eingesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung sind die Piperidinalkohole der Fo
ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze. Ge
Erfindung sind auch die Solvate, z.B. Hydrate oder Alkohola
Verbindungen.

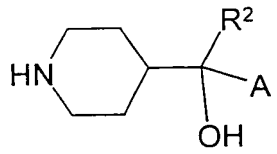
Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbi
Formel I sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindun
Formel I gemäß Anspruch 1.

Das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Forme
Anspruch 1, ist dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

$$R^1\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}L \qquad II$$

worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktior
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,
und R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
mit einer Verbindung der Formel III



III

worin R^2 und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutunge
umsetzt,

oder

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A oder Hal, Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Der Rest A bedeutet Alkyl und hat 1 bis 6 , vorzugsweise 1, insbesondere 1 oder 2 C-Atome. Alkyl bedeutet daher insbe Methyl, weiterhin Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Bu tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1 Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methy 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylb methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trim bedeutet weiterhin ganz oder teilweise fluorierte oder chlorie wie z.B. Trifluormethyl oder Pentafluorethyl.
A bedeutet ganz besonders bevorzugt Methyl, Ethyl, Propyl Butyl.

OA ist vorzugsweise Methoxy, ferner auch Ethoxy, n-Propo: n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy oder tert.-Butoxy.

Hal bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Flu

Aryl ist unsubstituiertes, vorzugsweise - wie angegeben - m tes Phenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-T p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isc o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethyl oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-(Trifluormethoxy)-pher p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p- o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, Bromphenyl, o-, m- oder p- Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Diflu phenyl, o-, m- oder p-(Fluormethoxy)-phenyl, weiter bevorz 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromph methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-me 3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-ch methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-chlorphenyl, 2-E 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-I

oder 4-Trifluormethyl-phenyl, 2-, 3- oder 4-Tolyl, 2-Chlor-6-f
Fluor-4-trifluormethyl-phenyl, 3-Fluor-5-trifluormethyl-pheny
trifluormethyl-phenyl, 3-Fluor-4-trifluormethyl-phenyl, 2-Fluo
trifluormethyl-phenyl, 4-Cyanphenyl,
Thiophen-2- oder 3-yl, 5-Chlor-thiophen-2-yl, 5-Methylthiopl
Dichlorthiophen-3-yl, 2-Chlor-3-methylthiophen-5-yl, 2-Brom
2-Chlor-5-methylthiophen4-yl, 2-Methoxythiophen-5-yl,
2- oder 4-Methyl-thiazol-4- oder 5-yl sowie Pyridin-4-yl.

R^2 bedeutet ganz besonders bevorzugt Phenyl, 4-Chlorphe
phenyl, 2,4-Difluorphenyl, 4-Trifluormethyl-phenyl, Thiophe
thiophen-2-yl, 2,5-Dichlor-thiophen-3-yl oder Benzodioxan-5

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbeso
gen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer
Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bede
Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durc
Teilformeln Ia bis Ig ausgedrückt werden, die der Formel I e
und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der F
angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia	R^1	Het bedeutet;
in Ib	R^1	Het,
	R^2	Aryl bedeutet;
in Ic	R^1	Het oder Aryl,
	R^2	Aryl,
	Het	ein- oder zweikerniges unsubstituierte zweifach durch Hal, OA oder A substit ungesättigtes heterocyclisches Ringsy eines oder zwei gleiche oder verschie Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstof enthält, bedeutet;

Aryl unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder Hal oder CF_3 substituiertes Phenyl bedeutet.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstof Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Me stellt, wie sie in der Literatur (z.B. in Standardwerken wie H Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York;) be und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die gena zungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch v bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch

Die Ausgangsstoffe für das beanspruchte Verfahren könne falls auch in situ gebildet werden, derart, dass man sie aus tionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Ve Formel I umsetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion durchzuführen.

In den Verbindungen der Formel II ist der Rest L vorzugswe er kann jedoch auch I, OH oder auch bevorzugt eine reakti tionell abgewandelte OH-Gruppe bedeuten, insbesondere A mit 1-6 (z.B. Methansulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6- (z.B. Benzolsulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy, 1- oder 2-Nap oxy) oder auch Trichlomethoxy, Alkoxy, wie z.B. Methoxy, E oder Butoxy, ferner auch Phenoxy.

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhali indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen c umsetzt.

Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind in der Rege nicht bekannten Verbindungen der Formeln II und III könne zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydroge
solche, die anstelle einer oder mehrerer freier Hydroxygrup
entsprechende geschützte Hydroxygruppen enthalten.
Vorzugsweise sind dies Verbindungen, die anstelle des H-A
Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z. B. sol
Formel I entsprechen, aber anstelle einer Hydroxygruppe ei
phenylgruppe enthalten (worin R" eine Hydroxyschutzgrupp

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist allgemein bekannt
sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vo
Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, i
gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des M
geführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbes
unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymeth
Aralkylgruppen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusamm
dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufasse
schließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen o
cyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Ac
sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und
Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgrupp
Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Pher
wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxyc
Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarb
Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbober
Methoxybenzyloxycarbonyl.

Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kr
nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktior
entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbeso
Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Ben
Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei
tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.
Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus
len Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe
starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure,
anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure ode

ferner organische Säuren, im einzelnen aliphatische, alicycl
phatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehr
Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure,
Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure,
säure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure
Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-Phenylpropionsäu
säure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotir
Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hyd
sulfonsäure; Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naph
und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure.

Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus
durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kal
Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden, s
weiteren aciden Gruppen im Molekül vorliegen. In jenen Fäl
Verbindungen der Formel I über saure Gruppen, wie z.B. ph
OH, verfügen, kann durch Behandlung mit Basen ebenfalls
Salzbildung erreicht werden. Als Basen eignen sich Alkalim
Erdalkalimetallhydroxide oder organische Basen in Form vc
sekundären oder tertiären Aminen.

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufg
Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend ir
meren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer
aktiver Form vorliegen.

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bz
isomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen untersche
kann es wünschenswert sein die Enantiomere zu verwende
Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischer
enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannt
oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits a
der Synthese eingesetzt werden.

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch dur
mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebilc
mittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- ur

falls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirk
eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der
gemäßen Verbindungen und/oder von deren physiologisch
lichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimitt
Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der erfi
gemäßen Verbindungen und/oder von deren physiologisch
lichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimitt
Rezeptor-antagonistischer Wirkung zur Behandlung von Ps
Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Ge
störungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose
Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Buli
Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur posi
Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive
OCD).

Die pharmazeutischen Zubereitungen können als Arzneimit
Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Träge
kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die
enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation
den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise W
liche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kol
Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zu
Applikation dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kaps
Säfte, Tropfen oder Suppositoren, zur parenteralen Applika
vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Susper
Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung S
oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilis
erhaltenden Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektions
verwendet werden.

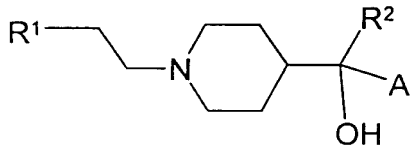
Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein un
stoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder

in Puffer resuspendiert und zu einem Homogenat verdünnt, Material/ml enthält.
In die Inkubationsröhrchen werden 0,1 ml der Suspension, nM Lösung von [^{3}H]Ketanserin, 100 µl einer Lösung der Tes (Konzentration im Bereich von 10^{-5} bis 10^{-10} Mol pro Liter) g Puffer auf 1 ml aufgefüllt. Die Röhrchen werden 15 Minuten inkubiert. Nach Abbrechen der Inkubation durch Eintaucher in ein Eisbad wird die gekühlte Suspension durch ein Glasfi Vakuum filtriert. Die Filter werden 3x mit 5 ml kaltem Puffer und dann in Szintillationsröhrchen überführt. Die Filter werd Flüssigszintillations-Spektrometrie in 8 ml Triton-X-Szintillat analysiert.

Die Testergebnisse des 5-HT_{2A}-Rezeptor-Bindungstests du repräsentative Verbindungen der Formel I sind in der nachf Tabelle A zusammengefaßt. Für die Bindungstests sind die angegeben.

Tabelle A

IC_{50}-Werte (Konzentrationen in mol/l bei der 50 % des radio Liganden aus den Bindungsstellen verdrängt werden) repräs bindungen der Formel I.



I

A = CH_3 (falls nichts anderes angegeben)

R^1	R^2	Salz	Racemat (rac)/ Enantiomer (+)- oder (-)	F. [
5-Chlor-	4-Fluorphenyl	HCl	rac	21(

methylthiophen-4-yl				
5-Methoxy-thiophen-2-yl	"	HCl	rac	174
4-Trifluormethyl-phenyl	"	HCl, Hydrat	rac	69-
5-Chlor-thiophen-2-yl	4-Trifluor-methyl-phenyl	HCl	rac	196
2-Tolyl	"	HCl	rac	250
4-Cyanphenyl	4-Fluorphenyl	HCl	rac	227
4-Fluorphenyl	2,3-Dimethoxy-phenyl	HJ	rac	199
5-Chlor-thiophen-2-yl	Phenyl	HJ	rac	177
4-Fluorphenyl	Phenyl	HJ	rac	205
4-Fluorphenyl	5-Chlor-thiophen-2-yl	Base	rac	159
5-Chlor-thiophen-2-yl	4-Chlorphenyl	HCl	rac	192
4-Fluorphenyl	4-Chlorphenyl	HCl	rac	207
4-Fluorphenyl	benzo[1,4]-dioxan-5-yl	HCl	rac	209
Vergleich aus EP 0531410:				
4-Fluorphenyl***	2,3-Dimethoxy-phenyl			

* A = Ethyl *** A = H

Beispiel A2

Tabelle B

*** A = H

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen bei oraler V
eine verbesserte Unterdrückung der durch DOI induzierten
weisen auf. Dies weist auf eine unerwartete Verbesserung
barkeit im Vergleich zum Stand der Technik hin.

Beispiel B1

Eine Lösung von 0,88g 2-Chlor-5-(2-chlorethyl)-thiophen in
Acetonitril wird mit 1,3 g 1-(4-Fluorphenyl)-1-piperidin-4-yl-
Hydrochlorid und 0,82 g $NaHCO_3$ versetzt und 8 Stunden b
Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1,3 g 1-{1-[2-(5-Chl
yl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-fluor-phenyl)-ethanol.
Man löst den Rückstand in Aceton, versetzt mit Ether/HCl u
Kristallisation das Hydrochlorid, F. 210-211°.

Nach Trennung des Racemats erhält man die beiden Enar

(+)-1-{1-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(4
ethanol, Hydrochlorid, Drehwert in Methanol: +10,2° und
(-)-1-{1-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-
ethanol, Hydrochlorid, F. 210-211, Drehwert in Methanol: -

Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

1-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-fluor-phen
122-123°,
(+)-1-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-fluor-p
Hydrochorid, F. 187-188°, Drehwert in Methanol: +10,3°;
(-)-1-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-fluor-pl
Hydrochorid, F. 185-186°, Drehwert in Methanol: -10,6°;
1-{1-[2-(Thiophen-2-yl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-fluor-pher
Hydrochlorid, F. 222-223°;

4-Pyridyl	"	Base	rac	
2,5-Dichlor-thiophen-3-yl	"	HCl	rac	
2-Chlor-3-methyl-thiophen-5-yl	"	HCl	rac	
5-Brom-thiophen-2-yl	"	HCl	rac	
2,4-Difluorphenyl	"	HCl	rac	
"	"	HCl	(-)	
"	"	HCl	(+)	
2-Chlor-5-methyl-thiophen-4-yl	"	HCl	rac	
5-Methoxy-thiophen-2-yl	"	HCl	rac	
4-Trifluormethyl-phenyl	"	HCl, Hydrat	rac	
5-Chlor-thiophen-2-yl	4-Trifluor-methyl-phenyl	HCl	rac	
4-Fluorphenyl	"	HCl	rac	
2-Fluorphenyl	4-Fluorphenyl	HCl	rac	
2-Trifluormethyl-phenyl	"	HCl	rac	
2-Tolyl	"	HCl	rac	
2,6-Difluorphenyl	"	HCl	rac	
3,4-Difluorphenyl	"	HCl	rac	
2,3-Difluorphenyl	"	HCl	rac	
3-Fluorphenyl	"	HCl	rac	
2-Chlor-6-fluor-phenyl	"	HCl	rac	
2-Fluor-4-trifluor-methyl-phenyl	"	HCl	rac	
3-Fluor-5-trifluor-methyl-phenyl	"	HCl	rac	

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeu

Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Forr Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destill 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, abgefüllt, lyophilisiert und steril verschlossen. Jed 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstc 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirl

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstofl $NaH_2PO_4 \times 2\ H_2O$, 28.48 g $NaH_2PO_4 \times 12\ H_2O$ ur Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destillier auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durc Lösung kann in Form von Augentropfen verwend

Beispiel D: Salbe

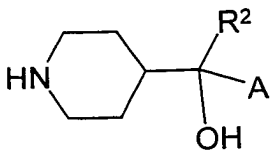
Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Forme unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 k toffelstärke, 0.2 kg Talk und 0.1 kg Magnesiums Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede T enthält.

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kar und Farbstoff überzogen werden.

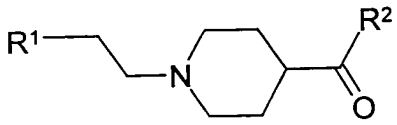


III

worin R^2 und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeu
umsetzt,

oder

b) eine Verbindung der Formel IV



IV

worin R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebenen Bede
haben,
mit einer Verbindung der Formel V

R-X-A V

worin R Jod oder Brom, X Mg
und A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
in einer Grignardreaktion umsetzt,

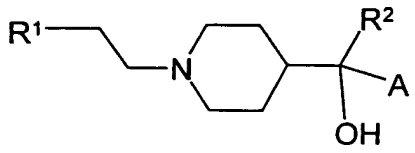
oder

c) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch
einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden M
setzt,

oder

Zusammenfassung

Verbindungen der Formel I



I

worin R^1, R^2 und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeut besitzen, sind potente 5-HT_{2A}-Antagonisten und eignen sich Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, ne Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyc sklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankhei Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämens Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwang (obsessive-compulsive disorder, OCD).

Beispiel 4

Gleiches Vorgehen wie in Beispiel 1 mit dem Unterschied, das eine Mischung aus 1000 g (4,8 mol) Tetraethoxysilan, 68,5 g (0,385 mol) Methyltriethoxysilan und 23,12 g (0,096mol) Phenyltriethoxysilan mit 186 g (10,33 mol) H_20 hydrolysiert wird.

Beispiel 5

Eine Mischung aus 1000 g (4,8 mol) Tetraethoxysilan und 480 g eines α,ω-hydroxyfunktionellen Polydimethylsiloxans mit einem OH-Gehalt von ca. 6 % werden in 400 g Ethanol gelöst und durch Zugabe von 620 ppm HCl und 173 g (9,6 mol) H_2O hydrolysiert und vorkondensiert. Die zunächst trübe Reaktionsmischung erwärmt sich innerhalb weniger Minuten von Raumtemperatur bis auf ca. 65°C. Unter Rühren läßt man auf Raumtemperatur abkühlen, neutralisiert die zugesetzte Säure, setzt 760 g n-Butanol zu und rührt eine weitere Stunde bei 70°C. Bei reduziertem Druck wird bis 70°C Lösemittel abdestilliert. Nach Filtration fällt das Polykondensationsprodukt als klare Flüssigkeit mit einem Festkörpergehalt von 50,7 Gew.-% an. Das Polykondensationsprodukt ist mehrere Monate bei Raumtemperatur lagerfähig.

Vergleichsbeispiel 1

Gleiches Vorgehen wie in Beispiel 5. Statt des α,ω-hydroxyfunktionellen Polydimethylsiloxans mit einem OH-Gehalt von ca. 6 % wird die gleiche Menge eines α,ω-hydroxyfunktionellen Polydimethylsiloxans mit einem OH-Gehalt von ca. 0,2 % eingesetzt. Beim Abdestillieren des Lösemittels vergelt der Ansatz.

Erfindungsgemäße Beschichtungszusammensetzungen:

Beispiel 6

Unter Rühren werden 56,8 Gew.-% des ethoxyfunktionellen Siloxans, hergestellt gemäß Beispiel 2 in PCT/98/52992, mit 11,4 Gew.-% Polykondensationsprodukt aus Beispiel 1, 11,4 Gew.-% eines α,ω-hydroxyfunktionellen Polydimethylsiloxans mit einem OH-Gehalt von ca. 6 % und 20 Gew.-% einer ca. 2 %igen Lösung von para-Toluolsulfonsäure in n-Butanol vermischt. Die Mischung hat einen Lösemittelgehalt von 26 Gew.-% und einen Festkörpergehalt von 54 Gew.-%. Sie wird mit einem Rakel in einer Schichtdicke von 100 µm auf eine Glasplatte aufgetragen und 24 Stunden bei Raumtemperatur getrocknet. Die Beschichtung ist klar. Von einem Permanentmarker der Fa. Edding (edding 850) wird die Beschichtung nicht benetzt. Der Marker läßt sich 24 Stunden nach Auftragen mit einem Lappen ohne Zuhilfenahme von Reinigungsmittel entfernen.

Beispiel 7

Gleiches Vorgehen wie in Beispiel 6. Es werden jedoch 50,6 Gew.-% des ethoxyfunktionellen Siloxans, 38 Gew.-% Polykondensationsprodukt aus Beispiel 5 und 11,4 Gew.-% einer ca. 2 %igen Lösung von para-Toluolsulfonsäure in n-Butanol miteinander vermischt. Die Beschichtung ist klar. Die Mischung hat einen Lösemittelgehalt von 31 Gew.-% und einen Festkörpergehalt von 50 Gew.-%. Von einem Permanentmarker der Fa. Edding (edding 850) wird die Beschichtung nicht benetzt. Der Marker läßt sich 24 Stunden nach Auftragen mit einem Lappen ohne Zuhilfenahme von Reinigungsmittel entfernen.

Beispiel 8

Gleiches Vorgehen wie in Beispiel 6. Es werden jedoch 51,3 Gew.-% des ethoxyfunktionellen Siloxans, 28,7 Gew.-% Polykondensationsprodukt aus Beispiel 5 und

21 Gew.-% einer ca. 2 %igen Lösung von para-Toluolsulfonsäure in n-Butanol miteinander vermischt. Die Beschichtung ist klar. Die Mischung hat einen Lösemittelgehalt von 35 Gew.-% und einen Festkörpergehalt von 48 Gew.-%. Von einem Permanentmarker der Fa. Edding (edding 850) wird die Beschichtung nicht benetzt. Der Marker läßt sich 24 Stunden nach Auftragen mit einem Lappen ohne Zuhilfenahme von Reinigungsmittel entfernen.

Beispiel 9

Gleiches Vorgehen wie in Beispiel 6. Es werden jedoch 20,4 Gew.-% des ethoxyfunktionellen Siloxans, 61,2 Gew.-% Polykondensationsprodukt aus Beispiel 5 und 18,4 Gew.-% einer ca. 2 %igen Lösung von para-Toluolsulfonsäure in n-Butanol miteinander vermischt. Die Beschichtung ist klar. Die Mischung hat einen Lösemittelgehalt von 49 Gew.-% und einen Festkörpergehalt von 44 Gew.-%. Von einem Permanentmarker der Fa. Edding (edding 850) wird die Beschichtung nicht benetzt. Der Marker läßt sich 24 Stunden nach Auftragen mit einem Lappen ohne Zuhilfenahme von Reinigungsmittel entfernen.

Vergleichsbeispiel 2

Gleiches Vorgehen wie in Beispiel 6. Es werden jedoch 28,9 Gew.-% des ethoxyfunktionellen Siloxans, 26,3 Gew.-% Polykondensationsprodukt aus Beispiel 1, 32,8 Gew.-% eines α,ω-hydroxyfunktionellen Polydimethylsiloxans mit einem OH-Gehalt von ca. 6 % und 6,6 Gew.-% einer ca. 2 %igen Lösung von para-Toluolsulfonsäure in n-Butanol miteinander vermischt. Die Beschichtung ist milchig. Die Mischung hat einen Lösemittelgehalt von 30 Gew.-% und einen Festkörpergehalt von 60 Gew.-%. Von einem Permanentmarker der Fa. Edding (edding 850) wird die Beschichtung nicht benetzt. Der Marker hinterläßt 24 Stunden nach Auftragen nach Reinigung mit einem Lappen ohne Zuhilfenahme von Reinigungsmittel deutliche Schatten.

Vergleichsbeispiel 3

Gleiches Vorgehen wie in Beispiel 6. Es werden jedoch 28,6 Gew.-% des ethoxyfunktionellen Siloxans, 51,4 Gew.-% Polykondensationsprodukt aus Beispiel 1, 7,1 Gew.-% eines α,ω-hydroxyfunktionellen Polydimethylsiloxans mit einem OH-Gehalt von ca. 6 % und 12,9 Gew.-% einer ca. 2 %igen Lösung von para-Toluolsulfonsäure in n-Butanol miteinander vermischt. Die Beschichtung ist klar. Die Mischung hat einen Lösemittelgehalt von 39 Gew.-% und einen Festkörpergehalt von 52 Gew.-%. 24 h nach Applikation ist eine deutliche Rissbildung zu beobachten.

Vergleichsbeispiel 4

Gleiches Vorgehen wie in Beispiel 6. Es werden jedoch 64 Gew.-% des ethoxyfunktionellen Siloxans, 13 Gew.-% eines α,ω-hydroxyfunktionellen Polydimethylsiloxans mit einem OH-Gehalt von ca. 6 % und 23 Gew.-% einer ca. 2 %igen Lösung von para-Toluolsulfonsäure in n-Pentanol miteinander vermischt. Die Beschichtung ist milchig. Die Mischung hat einen Lösemittelgehalt von 23 Gew.-% und einen Festkörpergehalt von 55 Gew.-%. Von einem Permanentmarker der Fa. Edding (edding 850) wird die Beschichtung nicht benetzt. Der Marker läßt sich 24 Stunden nach Auftragen mit einem Lappen ohne Zuhilfenahme von Reinigungsmittel entfernen.

Vergleichsbeispiel 5

Gleiches Vorgehen wie in Beispiel 6. Es werden jedoch 42,4 Gew.-% des ethoxyfunktionellen Siloxans, 42,4 Gew.-% eines α,ω-hydroxyfunktionellen Polydimethylsiloxans mit einem OH-Gehalt von ca. 6 % und 15,2 Gew.-% einer ca. 2 %igen Lösung von para-Toluolsulfonsäure in n-Pentanol miteinander vermischt. Die Beschichtung ist milchig. Die Mischung hat einen Lösemittelgehalt von 15 Gew.-% und einen Festkörpergehalt von 70 Gew.-%. Von einem Permanentmarker der Fa. Edding (edding 850) wird die Beschichtung deutlich benetzt und angegriffen.

Patentansprüche

1. Beschichtungszusammensetzung, mindestens enthaltend

I) ein multifunktionelles Carbosilan und /oder -siloxan der allgemeinen Formel (I)

$$W[(CH_2)_mSiR^1{}_nX_{(3-n)}]_p \qquad (I),$$

und/oder dessen (Teil)kondensationsprodukt mit

R^1 C_1-C_{18}-Alkyl und/oder C_6-C_{20}-Aryl, wobei R^1 innerhalb des Moleküls gleich oder ungleich sein kann,

X ein Rest ausgewählt aus der Gruppe OH, C_1-C_4-Alkoxy, C_6-C_{20}-Aryloxy, C_1-C_6-Acyloxy, bevorzugt OH, Methoxy oder Ethoxy,

n 0 bis 2

m 2 bis 6

p ganze Zahl ≥ 2 und

W entweder ein lineares, cyclisches oder verzweigtes Silan oder Siloxan

II) ein Polykondensationsprodukt einer oder mehrerer hydrolysierbarer Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

$$R^2_aM(Y)_{(b)} \qquad (II),$$

mit

M Si, B, Al, Ti, Zr, V, Zn, bevorzugt Si

R^2 gleiche oder verschiedene nicht hydrolysierbare C_1-C_{14}-Alkyl- oder C_6-C_{20}-Arylreste, die mit mindestens einem Mitglied der Gruppe O, N, S, P substituiert sein können,

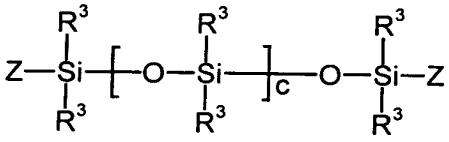
Y eine hydrolysierbare Gruppe, bevorzugt C_1-C_8-Alkoxy oder C_2--C_8 Acyloxy, ganz besonders bevorzugt C_1-C_2-Alkoxy,

a 0 bis 3 bevorzugt 0 oder 1

b 1 bis 4, wobei a + b gleich 3 oder 4.

und einem Festkörpergehalt von mindestens 40 Gew.-%, bevorzugt von mindestens 50 Gew.-% in einem OH-funktionellen Lösemittel.

III) ein α,ω-funktionelles lineares Oligosiloxan der allgemeinen Formel (III)



(III)

mit

Z Hydroxy oder C_1-C_4-Alkoxy

R^3 C_1-C_{18}-Alkyl oder Alkenyl, wobei R^3 innerhalb des Moleküls gleich oder ungleich sein kann,

c 4 bis 25,

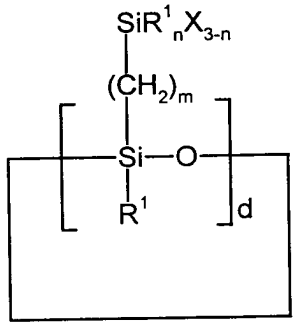
(IV) Katalysatoren, ausgewählt aus der Gruppe der sauren, basischen oder Metall-Katalysatoren, bevorzugt aus der Gruppe der Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Trifluoressigsäure, Trifluormethansulfonsäure, Essigsäure oder Ameisensäure,

sowie gegebenenfalls

(V) anorganische Füllstoffe und/oder anorganische Nanoteilchen sowie

(VI) übliche Hilfsstoffe der Beschichtungstechnologie.

2. Beschichtungszusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das multifunktionelle Carbosilan und /oder -siloxan der allgemeinen Formel (I) ein cyclisches Siloxan der allgemeinen Formel (V)



(V),

und/oder dessen (Teil)kondensationsprodukt

mit

R^1 C_1-C_{18}-Alkyl und/oder C_6-C_{20}-Aryl, wobei R^1 innerhalb des Moleküls gleich oder ungleich sein kann,

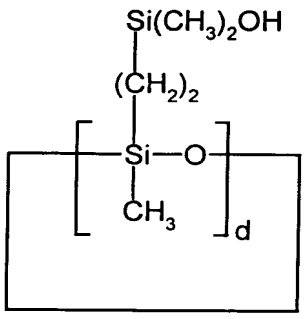
X ein Rest ausgewählt aus der Gruppe OH, C_1-C_4-Alkoxy, C_6-C_{20}-Aryloxy, C_1-C_6-Acyloxy, bevorzugt OH, Methoxy oder Ethoxy,

d 3 bis 6, bevorzugt 4

n 0 bis 2

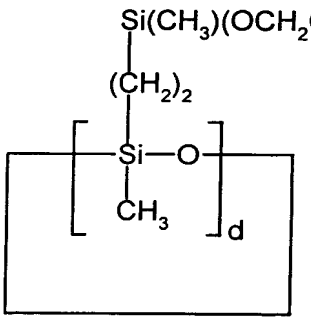
m 2 bis 6.

3. Beschichtungszusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das multifunktionelles Carbosilan und/oder -siloxan der allgemeinen Formel (I), eine Verbindung der Formel (VI) und/oder (VI)



(VI)

und/oder



(VII)

oder deren (Teil)kondensationsprodukt

mit d gleich 3 bis 6, bevorzugt 4

mindestens 40 Gew.-%, bevorzugt von mindestens 50 Gew.-% in einem OH-funktionellen Lösemittel, wobei das Polykondensationsprodukt auch α,ω-funktionelle lineare Oligosiloxane enthalten kann,

III) 8 bis 25 Gew.-% eines α,ω-funktionellen linearen Oligosiloxans der allgemeinen Formel (III), wobei dieses ganz oder teilweise in dem Polykondensationsprodukt aus einer oder mehreren hydrolysierbaren Verbindungen der allgemeinen Formel (II) enthalten sein kann,

IV) 5 bis 20 Gew.-% einer Katalysatorlösung, bevorzugt einer Säure, ganz besonders bevorzugt *para*-Toluolsulfonsäure, gelöst in einem organischen Lösemittel,

mit der Maßgabe, dass die Summe der Komponenten (I) bis (IV) 100 Gew.-% ergibt,

sowie gegebenenfalls

V) anorganische Füllstoffe oder anorganische Nanoteilchen und/oder

VI) übliche Hilfsstoffe der Beschichtungstechnologie in den in der Beschichtungstechnologie üblichen Mengen.

9. Verfahren zur Herstellung der Beschichtungszusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in einem ersten Verfahrensschritt mittels eines Sol-Gel Prozesses ein Polykondensationsprodukt aus hydrolysierbaren Verbindungen der allgemeinen Formel (II) und gegebenenfalls α,ω-funktionellen linearen Oligosiloxanen der allgemeinen Formel (III) in einem OH-funktionellen Lösemittel mit einem Festkörpergehalt von mindestens 40 Gew.-%, bevorzugt von mindestens 50 Gew.-% herstellt wird und in einem zweiten Verfahrensschritt das im ersten Verfahrensschritt hergestellte Poly-

kondensationsprodukt aus Komponente (II) und gegebenenfalls (III) mit den Komponenten (I), gegebenenfalls weiterer Komponente (III) und (IV) sowie gegebenenfalls den Komponenten (V) und (VI) homogen verrührt wird.

10. Verwendung der Beschichtungszusammensetzung nach Anspruch 1 zur Herstellung von Überzügen auf anorganischen oder organischen Materialien und Gegenständen.

11. Antihaftschicht, hergestellt durch Aufbringen der Beschichtungszusammensetzung nach Anspruch 1 auf anorganische oder organische Materialien und Gegenstände, um diese beispielsweise vor Schmutz, Graffiti oder Meeresbewuchs zu schützen.

Anorganische Beschichtungszusammensetzung, ein Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung und so erhaltene Antihaftschicht

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betifft anorganische Beschichtungszusammensetzungen auf Basis cyclischer Carbosiloxane, anorganischer Polykondensate und α,ω-funktioneller linearer Oligosiloxane sowie ein Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung und so erhaltene Antihaftschicht.